Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Hautklinik zu Gießen.
Direktor: Prof. Dr. Jesionek.

1928

Intrakutane Infektion und Reinfektion des Meerschweinchens mit lebenden Tuberkelbazillen

*

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
bei der Medizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigsuniversität
zu Gießen

vorgelegt von
Ernst Krah
aus Barmen

Gießen 1928.

228

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent: Prof. Dr. Jesionek.

*

Herrn Prof. Dr. Jesionek für Überlassung der Arbeit und seine liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung derselben meinen herzlichsten Dank zu sagen, ist mir eine angenehme Pflicht.

Verlagshaus Darmstadt, Abteilung Dissertationsdruck.
Gedruckt: Roetherdruck G. m. b. H., Darmstadt.

Die vorliegende Arbeit hat die Aufgabe, die Untersuchungen Jesioneks und v. Grundherrs über die Pathogenese des tuberkulösen Krankheitsherdes, die mit verschiedenen Toxinen des Tuberkelbazillus an Meerschweinchen vorgenommen worden sind, fortzuführen und auf die Wirkung der Gesamtheit dieser Toxine auszudehnen.

Jesionek unterscheidet drei tuberkulöse Giftstoffe: das Ektotoxin, das Endotoxin A und das Endotoxin X.

Das Ektotoxin wird durch die Stoffwechselprodukte lebender Tuberkelbazillen dargestellt. Es besteht also aus dem keimfreien Filtrat einer Bouillonkultur, die drei bis fünf Wochen nach der Beimpfung maximales Wachstum zeigt und mit größtmöglicher Sicherheit keine aus toten Bazillen extrahierte Toxine enthält.

Das Endotoxin A wird durch mehrere Stunden dauerndes Kochen in physiol. Kochsalzlösung gewonnen. Das stark eingeengte und keimfrei filtrierte Extrakt enthält demnach die bei Wärme in Wasser löslichen Leibessubstanzen der Tuberkelbazillen.

Das Endotoxin X besteht aus einer Aufschwemmung der mehrfach gewaschenen, bei der Gewinnung des Endotoxin A zurückbleibenden Bazillenleiber.

Werden diese drei Toxine einem tuberkulösen und einem nicht tuberkulösen Meerschweinchen intrakutan injiziert, so kommt es zu einer klinisch wie histologisch vollkommen verschiedenen Reaktion.

Das gesunde Tier reagiert auf eine Impfung mit Endotoxin A selten, mit Ektotoxin überhaupt nicht. Dagegen führt die intrakutane Einverleibung von Endotoxin X regelmäßig zu einer deutlichen Reaktion: es entwickelt sich ein kleines, nach 10 bis 12 Tagen wieder verschwindendes Knötchen. Histologisch handelt es sich um ein kleines, nur aus Leukozyten und Bazillenleibern bestehendes Abszeßchen, das nach wenigen Tagen sequestriert und eliminiert wird. Acht Tage nach der Impfung tritt manchmal typisch tuberkulös aussehendes, immer aus epithelioiden, Riesen- und Rundzellen bestehendes Granulationsgewebe auf, das sich allerdings nach

drei bis vier Wochen wieder vollkommen zurückgebildet hat, während sich Tuberkelbazillen oder deren Reste noch viel länger nachweisen lassen.

Das tuberkulöse Meerschweinchen dagegen verhält sich allen drei Toxinen gegenüber positiv. Klinisch verläuft die auftretende Reaktion im allgemeinen ziemlich gleichmäßig: es kommt zu einem umfangreichen, akutentzündlichen Krankheitsherd mit Schorfbildung und schließlicher narbiger Ausheilung in spätestens 30 Tagen. Im histologischen Bilde imponiert neben den Veränderungen der Entzündung und Eiterung vor allem das wenige Tage nach der Impfung auftretende, vorwiegend aus epithelioiden Zellen bestehende Granulationsgewebe, das im weiteren Verlauf langsam an Umfang abnimmt, während Narbengewebe dafür immer deutlicher in den Vordergrund tritt. Nach Einverleibung von Ektotoxin und Endotoxin A ist der Prozeß nach etwa vier Wochen abgelaufen, dagegen nimmt die Heilung nach Injektion von Endotoxin X zwei bis drei Monate in Anspruch. Auffallend ist, daß in letzterem Falle schon vom vierten Tage nach der Impfung an keine Tuberkelbazillen mehr nachweisbar sind.

Es liegt nun sehr nahe zu erfahren, wie sich die Haut tuberkulöser und gesunder Meerschweinchen gegenüber der Gesamtheit der Tuberkulotoxine Jesioneks verhält, d. h. die Frage zu untersuchen: was geschieht, wenn man dem Versuchstier lebende Tuberkelbazillen intrakutan injiziert, die Stoffwechselprodukte absondern, absterben, von den Körpersäften extrahiert und allmählich aufgelöst werden? Die Beantwortung dieser Frage soll im folgenden versucht werden.

I. Intrakutane Infektion.

Untersuchungen über die Wirkung lebender Tuberkelbazillen auf die Haut der üblichen Versuchstiere, insbesondere des Meerschweinchens, sind schon mehrfach ausgeführt worden. Die einzelnen Autoren kommen jedoch häufig zu verschiedenen, zuweilen sogar zu direkt entgegengesetzten Resultaten, wobei die angewandten Methoden der Impfung — subkutane Injektion, Einreibung in die unverletzte und in die skarifizierte Haut — nicht immer ohne Einfluß auf die Verschiedenheit der Ergebnisse gewesen sein mag. Außerdem finden sich in der Literatur im ganzen nur wenig An-

gaben, die eine eingehende Beschreibung parallel vorgenommener klinischer und histologischer Beobachtungen bieten.

Während Robert Koch von 10 bis 14 Tage nach der Impfung auftretenden Knötchen berichtet, die sich bald in bis zum Tode der Tiere bestehenbleibende Ulzerationen verwandeln, erhält Strauß nur negative Versuchsresultate. Cornet dagegen findet wieder Ulzerationen oder lupusähnliche Veränderungen. Manfredi, Fritsche, Nagelschmidt bringen aber eine restlose Bestätigung der ersten Kochschen Befunde. Namentlich die beiden letzteren Autoren berichten von histologischen Veränderungen, die den bei menschlicher Hauttuberkulose gefundenen entsprechen: Granulationsgewebe mit epithelioiden und Riesen-Zellen, teilweise leukozytärer Einschmelzung und relativ wenig Bazillen. Spätere Arbeiten von Meyer, Klingmüller und Halberstädter, Kraus, Bärmann und Halberstädter, Gougerot und Laroche, Courment sprechen von Knötchen, Infiltrationen, Ulzerationen oder Läsionen, die dem Lupus oder den papulo-nekrotischen Tuberkuliden des Menschen ähnlich sind. Ganz exakte, genau detaillierte Angaben über die Wirkung der Tuberkelbazillen auf die Haut finden sich erst bei Lewandowsky und Hamburger bezw. dessen Mitarbeitern. Hamburger und Helmholz und Toyofuku beschreiben den genauen Ablauf der Reaktion der Meerschweinchenhaut auf Einverleibung lebender Tuberkelbazillen: akutentzündliche Infiltration in den allerersten Tagen, langsam zunehmendes Auftreten von epithelioiden Zellen zwischen dem 3. und 12. Tag, dann eitrige Einschmelzung, die sich zu einem regelrechten Abszeß auswächst. Bei subkutaner Injektion sehr großer Mengen Tuberkelbazillen kommt es, ähnlich wie wir es in ausgesprochener Weise nach intrakutaner Impfung gefunden haben, zu scharf umschriebenen Leukozytenherden, die reichlich Bazillenhaufen enthalten. Ganz dem entsprechende Befunde erhebt Lewandowsky nach Impfung auf die skarifizierte Haut: Rötung, Schwellung und Papelbildung mit Ulzeration nach der dritten Woche. Auch die histologischen Beobachtungen gleichen denen Hamburgers und seiner Mitarbeiter. Die Leukozytenansammlung der ersten Tage wird nach einer Woche von großen mononukleären Zellen fast ganz verdrängt, während die Tingierbarkeit der verimpften Bazillen erheblich nachläßt. Nach 14 Tagen besteht das Infiltrat aus großen Mononukleären, Lymphozyten und Riesenzellen; seine erweichte zentrale Partie bricht nach

außen durch. Den Grund des so entstandenen Ulkus bildet typisch tuberkuloides Gewebe. Obgleich in den erweichten Massen sich noch zahlreiche Bazillen feststellen lassen, ist ihre Menge im tuberkulösen Gewebe viel geringer und scheint noch weiter abzunehmen; sie sind immer nur einzeln und intrazellulär gelagert. Diese Ergebnisse werden von Jaffé und Löwenstein bestätigt.

Eigene Untersuchungen.

Für meine eigenen Untersuchungen schien mir die intrakutane Impfung die beste zu sein. Denn bei dieser Methode ist die mechanische Verletzung am geringsten, auch lassen sich die Veränderungen in der Haut histologisch so möglichst einwandfrei beobachten.

Die Technik möge kurz erwähnt werden.

Die gesunden Meerschweinchen boten keine klinischen Zeichen irgendeiner Erkrankung, ihr Gewicht war konstant oder im Steigen begriffen. Die verwandten Tuberkelbazillen entstammen einer üppig wachsenden, vier Wochen alten Bouillonkultur und werden nach mehrfacher Waschung in destilliertem Wasser verrieben. Von dieser zahlreiche Bröckel und Krümel enthaltenden Aufschwemmung werden jeweils 0,2 ccm mit dem Effekt einer erbsengroßen Quaddel intrakutan injiziert. Die Herde werden nach täglicher Beobachtung und Protokollierung der klinischen Erscheinungen nach 2 oder mehr Tagen in Äthernarkose exzidiert und in der üblichen Weise weiter behandelt und gefärbt.

Bevor auf das Ergebnis dieser Untersuchungen im ganzen eingegangen werden soll, lasse ich die Protokolle mit den klinischen und histologischen Befunden im einzeln folgen.

Protokolle.

Tier 133/1924.

24. XI. 601 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Wien, 7. Gen.); erbsengroße Quaddel.

25. XI. Linsengroßes, gerötetes Knötchen mit Krüstchen an der Stichstelle.

26. XI. 603 g. Die Rötung hat ein wenig abgenommen, sonst ist der Befund unverändert. Exzision des Herdes am zweiten Krankheitstage.

Histol. Bef.: In der Mitte der auf dem Schnitt wenig verbreiterten Cutis liegt ein kleiner, rundlicher, größtenteils scharf begrenzter Eiterherd, dessen Durchmesser etwa einer knapp halben Cutisdecke entspricht. Epithelwärts ist die Begrenzung des Eiterherdes unscharf, wodurch er eine im Schnitt ovale Gestalt erhält, deren größerer Durchmesser senkrecht zum Epithel steht. Während in der scharf begrenzten Partie des Abszesses die kollagenen Fasern vollständig verschwunden sind, sind in dem weniger scharf begrenzten Teil einzelne Fasern mehr oder minder deutlich gefärbt erhalten. Die Lagerung der kollagenen Fasern zwischen Abszess und Hautmuskelschicht macht den Eindruck, als seien dieselben etwas zusammengedrängt. Das Epithel ist überall vollkommen erhalten und unversehrt. Das Flechtwerk elastischer Fasern unter dem Epithel ist unverändert; innerhalb des Eiterherdes sind einzelne Fasern nachweisbar, wie sie auch hier und da im kollagenen Gewebe zu liegen pflegen. Der Abszeß selbst besteht aus dichtgedrängten Eiterzellen und Tuberkelbazillen, welch letztere vorwiegend zu größeren Klumpen und Schollen zusammengebacken und schon ziemlich weit im Zerfall vorgeschritten sind. An einzelnen Stellen liegen wenige Leukozyten zwischen den kollagenen Fasern in der nächsten Umgebung des Eiterherdes, sonderlich in Nachbarschaft von Gefäßen.

Tier 113/1924.

19. XI. 445 g. In die pigmentierte Haut des rechten Rückens intrakutane Injektion von etwa 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Gießen vom 24. 6. 24); erbsengroße Quaddel.

20. IX. An der Einstichstelle gut linsengroßes Knötchen.

21. IX. 405 g. Knötchen etwas größer, kleinerbsengroß. Exzision des Herdes am zweiten Krankheitstag.

Histol. Bf.: Auf dem Schnitt ist die Cutis an der Stelle des Herdes gegen das normale Bild um etwa die Hälfte verbreitert. Epithel und elastisches Fasergeflecht sind unversehrt. Einige Epithelbreiten unterhalb des Epithels beginnt ein im ganzen ovaler Eiterherd, der bis an die Hautmuskelschicht heranreicht, ja diese noch bogenförmig nach unten drängt. Im größten Teil dieses Herdes, besonders nach dem Epithel zu, sind zahlreiche kollagene Fasern erhalten, von denen aber viele dünner sind und schwächer gefärbt erscheinen als sonst. Zwischen den Fasern liegen zahlreiche Eiterzellen; an der tiefsten Stelle des Herdes lagern die Leukozyten so dicht, daß nur vereinzelte kollagene Fasern sichtbar sind. Der Eiterherd ist gegen das umgebende Gewebe gut abgegrenzt; jedoch sind auch in seiner nächsten Umgebung viele Leukozyten zu erkennen, besonders nach dem Epithel zu und über der Hautmuskellage. Die Blutgefäße sind erweitert und strotzend gefüllt; hier und da liegen rote Blutkörperchen außerhalb der Gefäße. Unversehrte Tuberkelbazillen, aber auch Trümmer und Splitter von ihnen sind innerhalb des ganzen Eiterherdes vorwiegend einzeln gelagert zu finden.

Tier 115/1924.

19. IX. 529 g. Am rechten Rücken intrakutane Injektion von etwa 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Gießen 11 vom 24. 6. 1924); erbsengroße Quaddel.

20. IX. Deutlich gerötetes Knötchen von etwa $^3/_4$ cm Durchmesser.

22. IX. 520 g. Die Rötung hat etwas nachgelassen.

23. IX. 473 g. Rötung und Knötchen sind nur mehr linsengroß. Exzision des Herdes am vierten Krankheitstag.

Histol. Bef.: Die Schnitte wurden senkrecht zum Verlauf des Stichkanals angelegt.

I. Nahe dem Epithel, d. h. also in der Nähe der Öffnung des Stichkanals, findet sich innerhalb eines Haarfollikels, diesen vollkommen ausfüllend, ein kleiner Eiterherd, welcher nur aus Leukozyten und Tuberkelbazillen, teils einzeln, aber größtenteils zu Klümpchen vereinigt, besteht. Außerhalb dieses follikulären Eiterherdes liegen zahlreiche Leukozyten, jedoch bei weitem nicht so dicht wie innerhalb desselben, besonders seitlich und epithelwärts; einzelne Eiterzellen tragen eosingefärbte Granula im Protoplasma. In der ganzen Cutis sind die Zellen wenig vermehrt, am meisten direkt über der Muskelschicht, namentlich in Nachbarschaft der Kapillaren, aber von einer spezifischen Neubildung kann keine Rede sein. Die Gefäße sind stark erweitert und gefüllt, an einer Stelle liegen zahlreiche Erythrozyten außerhalb. Die elastischen Fasern sind unversehrt.

II. Der tiefer gelegte Schnitt zeigt etwa in der Mitte der Cutis, die hier etwas verbreitert ist, einen Eiterherd, der einen Durchmesser von mehreren Epitheldicken besitzt und nicht scharf begrenzt ist. Er besteht ausschließlich aus Leukozyten und einzelnen Eosinophilen. Im Zentrum des Herdes, wo die Leukozyten sehr dicht liegen, sind die kollagenen Fasern so gut wie ganz verschwunden; aber nach außen, wo die Leukozyten nicht so dicht liegen, ja an Dichte und Zahl immer mehr abnehmen, sind kollagene Fasern teils dünner und schwächer gefärbt, teils unversehrt vorhanden. Die Leukozytenvermehrung geht weit ins Bindegewebe hinein und bis in die Nähe der Muskelschicht; hier sind die Fibroblasten in geringem Maße vermehrt, aber nicht besonders an die Gefäße gebunden. Von einer spezifischen Neubildung epithelioiden Charakters ist nirgendwo etwas zu sehen. Die Gefäße sind sehr erweitert und haben vielerorts rote Blutkörperchen austreten lassen. Elastische Fasern und Epithel sind überall unversehrt. Ganz vereinzelt sind Tuberkelbazillen oder deren Krümmer, vorwiegend intrazellulär gelagert, nachzuweisen.

Tier 132/1924.

24. XI. 346 g. Am rechten Rücken intrakutane Injektion von etwa 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Wien, 7. Gen.); erbsengroße Quaddel.

25. XI. Deutliches, gerötetes, etwa linsengroßes Knötchen mit Krüstchen an der Stichstelle.

26. XI. Rötung etwas geringer, sonst unverändert.
27. XI. Die Rötung hat weiter abgenommen, das Knötchen zeigt fast keine Änderung.
28. XI. Deutliches, hirsekorngroßes Knötchen.
29. XI. Gegen gestern unverändert, Krüstchen noch vorhanden.
30. XI. 352 g. Keine Veränderung. Exzision des Herdes am sechsten Krankheitstage.

Histol. Bef.: Dem Verlauf des Stichkanals entsprechend, findet sich ein mit jedem Schnitt tiefer in die Cutis rückender, scharf abgegrenzter Eiterherd, der aus Leukozyten und vorwiegend in kleinen Klümpchen und Schollen, aber auch einzeln gelagerten Tuberkelbazillen besteht, welche, meistens nur als Splitter und Granula erkennbar, starken Abbau aufweisen; vereinzelt sind Eosinophile zu erkennen.

Die Schnitte liegen senkrecht zum Stichkanal.

I. Schnitt durch das Ende des Stichkanals: Direkt oberhalb der Mitte der um etwa die Hälfte verbreiterten Cutis zeigt sich ein kleiner, runder, gut abgegrenzter Abszeß von guter Epitheldickenbreite, innerhalb dessen einzelne Bindegewebstrümmer sehr schwach gefärbt durchscheinen. Das Epithel ist etwas verdickt, aber intakt; das elastische Fasergeflecht ist unversehrt, einzelne Fäserchen oder Reste von solchen liegen im Abszeß. Zwischen den kollagenen Fasern der nächsten Umgebung des Eiterherdes sind Leukozyten in geringer Zahl vorhanden. In der ganzen Cutis macht sich eine wenig auffallende Zellvermehrung geltend, die unterhalb des Epithels und über der Hautmuskelschicht, zum Teil sich in diese hineinerstreckend, stärkere Grade annimmt. Von diesen Zellen trägt eine Anzahl einen rundlich ovalen oder einen ausgezogenen, stäbchenförmigen Kern, besitzt also schon den Charakter der Epithelioiden bezw. der Fibroblasten. Dazwischengestreut finden sich einzelne typische Rundzellen. Die Gefäße sind sehr erweitert und stark gefüllt.

II. Der Schnitt liegt näher der Oberfläche.

Vom Epithel durch wenige kollagene Faserzüge getrennt liegt ein die Hälfte der verbreiterten Cutis einnehmender, runder, scharf begrenzter Eiterherd, in dessen Innerem kein kollagenes Gewebe mehr, wohl aber die Reste zweier abgestorbener Haarfollikel zu erkennen sind. Das Epithel über dem Abszeß ist dünn. Die elastischen Fasern sind zwischen Epithel und Abszeß dicht zusammengedrängt. Die tiefen Cutisgefäße weisen starke Erweiterung auf. Die in der ganzen Cutis deutliche Zellvermehrung ist am schwächsten in der nächsten Nachbarschaft des Eiterherdes, am stärksten direkt über der Hautmuskelschicht. Diese Zellen bestehen aus ganz wenigen Leukozyten, mehr Lymphozyten, aber hauptsächlich aus Zellen, die Epithelioiden und Fibroblasten sehr ähnlich sehen.

III. Der Abszeß ist nahe am Durchbruch durchs Epithel getroffen.

Der in seiner Größe unveränderte Eiterherd ist nur vom Epithel bedeckt, welches an dieser Stelle nur aus wenigen schlecht gefärbten Zellagen besteht und auf dem ein schmales Krüstchen liegt, in dem nur noch die Kerntrümmer erkennbar sind. Die elastischen Fasern sind zusammengedrängt und liegen zum Teil

im Abszeß. Dieser wird von beiden Seiten von zwei oder drei dünnen Lagen langausgezogener Epithelzellen begrenzt, die auf der einen Seite von einem quergetroffenen Haarfollikel ihren Ausgang nehmen. Die in der ganzen Cutis vermehrten Zellen liegen am dichtesten über der Muskelschicht nahe bei den zahlreichen, strotzend gefüllten Gefäßen. Der größte Teil dieser Zellen besitzt einen breiten Protoplasmaleib und einen großen runden oder einen langausgestreckten Kern. Hier und da ist ein wohlerhaltener Tuberkelbazillus im Gewebe zu finden.

Tier 117/1924.

19. IX. 249 g. Am rechten Rücken intrakutane Injektion von etwa 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Gießen 11 vom 24. 6. 1924); erbsengroße Quaddel.
20. IX. Linsengroßes, schön gerötetes Knötchen.
22. IX. 263 g. Oberhalb des kaum abgeblaßten Knötchens gut stecknadelkopfgroße Bißwunde. Krüstchen an der Stichstelle.
23. IX. 231 g. Knötchen noch linsengroß, aber etwas abgeblaßt. Bißwunde verkrustet.
26. IX. 283 g. Krüstchen abgestoßen, sonst unverändert.
27. IX. In der Umgebung des unveränderten Knötchens einige Biß- und Kratzwunden.
28. IX. 274 g. Der gerötete Hof des linsengroßen Knötchens schuppt sich.
29. IX. Exzision des unveränderten Herdes am 10. Krankheitstag.

Histol. Bef.: In einer Anzahl von Schnitten findet sich anstelle des Eiterherdes eine im Schnitt fast kreisrunde, mehrere Epitheldicken große, homogene Masse, die vom Epithel nur durch wenige Bindegewebszüge getrennt ist, von mehreren Epithelzellenreihen rings vollkommen umschlossen wird und nichts anderes als die mehr oder minder gut gefärbten Kerne von Leukozyten, welche größtenteils zerfallen sind, erkennen läßt; die Epithelbegrenzung ist nach oben am dünnsten. In anderen Schnitten ist von einem Abszeß oder dessen Resten garnichts mehr zu sehen, aber hier zeigt das Epithel eine große, mehr oder weniger flache, muldenartige Vertiefung als Zeichen dafür, daß an dieser Stelle der Abszeß schon zur Abstoßung gelangt ist. In allen Schnitten zeigt die Cutis im Bereich der pathologischen Veränderung eine Verbreiterung um fast das Doppelte, ebenso ist das Epithel doppelt so hoch wie gewöhnlich und mit zahlreichen jungen Zapfen ausgestattet. Die elastischen Fasern sind im allgemeinen unversehrt, jedoch dort, wo der Abszeß schon eliminiert ist, nur sehr spärlich vorhanden. Auffallend ist der in der ganzen Cutis herrschende, kolossale Zellreichtum, der direkt unter dem Epithel und nahe der Hautmuskelschicht an Stärke zunimmt und das eine Mal mehr an erstgenannter Stelle, das andere Mal mehr an letztgenannter Stelle am ausgeprägtesten ist. Diese neugebildeten Zellen bestehen überwiegend aus Epithelioiden und Fibroblasten, während Leukozyten viel weniger und Lymphozyten nur in sehr geringer Menge vorhanden sind; es lassen sich relativ viele Eosinophile erkennen. An

einigen Stellen finden sich kleine Blutextravasate. Hier und da im neugebildeten Gewebe finden sich unter den Epithelioiden solche, welche mehrere Kerne besitzen. Wohlerhaltene Tuberkelbazillen einzeln oder in mehreren Exemplaren sind verhältnismäßig häufig zu finden und scheinen öfters intrazellulär gelagert zu sein.

Tier 133/1924.

24. XI. 326 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion von knapp 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Wien, 7. Gen.); kleinerbsengroße Quaddel.
25. XI. Kleines, gerötetes, etwa hirsekorngroßes Knötchen mit Krüstchen an der Stichstelle.
26. XI. 334 g. Die Rötung hat etwas abgenommen, das Knötchen ist deutlich fühlbar.
28. XI. Knötchen und Rötung kleinhirsekorngroß, Krüstchen noch vorhanden.
30. XI. 342 g. Unveränderter Befund.
1. XII. Nur noch sehr geringe Rötung.
3. XII. 341 g. Knötchen stärker gerötet und linsengroß.
6. XII. Das Knötchen hat etwas an Stärke gewonnen.
7. XII. 349 g. Plötzlicher Exitus. Der Sektionsbefund ergab keine direkte und eindeutige Todesursache. Exzision des gut linsengroßen Knötchens am 13. Krankheitstage.

Histol. Bef.: Die Haut ist im Bereiche der pathologischen Veränderung um die Hälfte ihrer normalen Dicke im Schnitt verbreitert. Das Epithel ist hier ziemlich schmal und intakt bis auf eine Stelle, wo es durch den Durchtritt des schräggetroffenen Stichkanals unterbrochen wird. Letzterer imponiert als eine die oberste Cutisschicht einnehmende, zusammengebackene, nekrotische Masse, in der außer Zellkerntrümmern nichts sicheres zu erkennen ist. Seitlich bedeckt sie ein Stück weit ganz oberflächlich und dünn das Epithel; während des schrägen Verlaufes in die Cutis nimmt die Nekrose immer mehr ab und werden schließlich regelrechte Leukozyten sichtbar. Seitlich von dem Stichkanal liegen zahlreiche, neue, protoplasmareiche Zellen mit großen, runden Kernen, z. T. in größeren Gruppen und Haufen angeordnet, in denen kollagenes Gewebe nur sehr schwach gefärbt erscheint. Im ganzen oberflächlichen Cutisgewebe macht sich eine mäßige Zellvermehrung geltend, die über der Hautmuskelschicht so massenhaft ist, daß man hier kurz vor einem von Eiterung durchsetzten Granulationsgewebe sprechen muß. Dieses junge Gewebe hat die Muskelschicht nach unten vollkommen durchsetzt und bis auf Reste zerstört; nach oben reicht es bis gut in die Mitte der Cutis und läuft nach den Seiten etwas spitz zu, so daß es im Schnitt längliche Gestalt erhält. Das Granulationsgewebe besteht aus Epithelioiden, Fibroblasten und zahlreichen Lymphozyten, während im allgemeinen sehr wenig Leukozyten zu finden sind. Aber an einer Stelle, die fast dem dem Epithel zunächst liegenden Teil des Granulationsgewebes entspricht, treten die Leukozyten derart in den Vordergrund, daß es den Eindruck erweckt, als wolle

von dieser Eiterzellenansammlung ein Durchbruch nach oben erfolgen. Die elastischen Fasern sind unversehrt erhalten, Tuberkelbazillen sind vereinzelt im Granulationsgewebe nachweisbar. In letzterem fehlt das kollagene Gewebe völlig; spärliche Eosinophile sind überall zu finden.

Tier 114/1924.

19. IX. 489 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Gießen 11 vom 24. 6. 1924); erbsengroße Quaddel.
20. IX. An Stichstelle kleines Krüstchen; linsengroßes gerötetes Knötchen.
22. IX. 484 g. Die Rötung ist etwas abgeblaßt.
23. IX. Das Knötchen ist kaum mehr linsengroß.
26. IX. 538 g. Krüstchen abgestoßen.
27. IX. Knötchen linsengroß mit gering gerötetem Hof von ca. $^1/_2$ cm Durchmesser.
30. IX. 525 g. Das Knötchen schuppt leicht.
1. X. 549 g. Das Knötchen zeigt eine rosaglänzende Oberfläche und ist haarlos.
2. X. Wieder leichte Schuppung; die rechte Leistendrüse ist eben tastbar.
3. X. 565 g. Knötchen zentral etwas flacher, sonst unverändert.
9. X. Etwa linsengroßes, von gerötetem Hof umgebenes, mit gelber Borke bedecktes, ziemlich scharf begrenztes Geschwür. Die linke Leistendrüse ist fühlbar, die rechte ist deutlich geschwollen.
10. X. 574 g. Gegen gestern unverändert. Exzision des Geschwürs am 21. Krankheitstag.

Histol. Bef.: In einer Weite von doppelter Cutisdicke ist das Epithel und etwa die Hälfte des darunter gelegenen Bindegewebes verloren gegangen. Am Grunde dieses Defektes, ja sogar nach beiden Seiten noch etwas weiter ins Bindegewebe gehend, findet sich Granulationsgewebe, das aus Epithelioiden, Fibroblasten, Lymphozyten und vereinzelten Riesenzellen besteht und ziemlich gleichmäßig mit Leukozyten durchsetzt ist, von denen zahlreiche ein eosingefärbtes Protoplasma besitzen; Tuberkelbazillen sind stellenweise intrazellulär nachzuweisen. Die Zellneubildung setzt sich sogar zwischen die Bündel der Hautmuskelschicht hindurch fort. Das kollagene Gewebe existiert hier nur noch in spärlichem Maße. In Richtung auf den Defekt nimmt die Leukozytenzahl im Granulationsgewebe erheblich zu und ist dort am stärksten, wo beiderseits das Epithel wieder beginnt. Auf diesem von Epithelende zu Epithelende laufenden, größtenteils aus Leukozyten bestehenden Streifen lagert eine schmale Schicht, in der fast nur schlecht gefärbte Kerne und Kernstücke von Leukozyten zu erkennen sind. Das elastische Fasergewebe ist im Bereiche des Geschwürs vollständig verschwunden, das Epithel beiderseits an seinem Rand verdickt.

Ergebnis.

Aus der soeben gegebenen Einzelschilderung des Verlaufs der Impfreaktion bei jedem Tier und des histologischen Befundes zu verschieden langen Zeiten nach der Impfung läßt sich jetzt ein Gesamtbild von dem Verhalten der Haut des Meerschweinchens gegenüber der intrakutanen Einverleibung lebender Tuberkelbazillen gewinnen.

Die intrakutane Impfung mit Tuberkelbazillen fällt also immer und unter allen Umständen positiv aus. 24 Stunden post infektionem hat sich am Ort der Impfung ein leicht gerötetes Knötchen von etwa Linsengröße gebildet. Seine Größe und die Intensität seiner Rötung fällt nicht bei allen Tieren gleich aus; denn die injizierte Dosis sowohl wie die Höhe der Cutis, in die die deponierte Bazillenmasse zu liegen kommt, kann verschieden sein und so die Ungleichheit der Reaktion bedingen. Zunächst — etwa bis zum dritten bis fünften Tag — pflegen Rötung und Schwellung etwas abzunehmen, um dann einige Tage unverändert bei der erreichten Intensität zu verharren. Schon zur Zeit der Knötchenbildung, also in den ersten Tagen der Reaktion, läßt sich ein kleines Krüstchen für gewöhnlich auf der Höhe des Knötchens wahrnehmen, von dem sich schwer sagen läßt, ob es von der mechanischen Verletzung der Injektion herrührt oder mit der Entwicklung der eigentlichen Reaktion zusammenhängt. Zwischen dem 6. bis 7. Tag wird das Krüstchen abgestoßen und hinterläßt weiter nichts als allenfalls eine geringe Schuppung. Von nun an, also mit dem 9. bis 10. Tage, nimmt der Umfang des Knötchens langsam zu, erreicht und überschreitet die anfängliche Größe und wird zugleich immer flacher. Etwa 15 Tage nach der Impfung hat sich wieder ein kleines Krüstchen gebildet. Hebt man dieses ab, so bemerkt man einen ebenso kleinen Substanzverlust, der nun nicht mehr verschwindet, sondern dauernd zunimmt, um schon drei Wochen nach der Injektion als linsengroßes, regelrechtes Geschwür zu erscheinen. Dieses Ulkus zeigt während der ganzen Dauer seines Bestehens fast immer scharfe Begrenzung und einen wenige cm breiten Hof und trägt meist eine gelbliche Borke, aus der sich Leukozyten und vereinzelte Tuberkelbazillen färberisch darstellen lassen.

Den geschilderten klinischen Veränderungen entsprechen die Bilder, die das histologische Präparat darbietet. Am

zweiten Tage nach der Impfung zeigt dieses einen regelrechten leukozytären Abszeß, mit anderen Worten: die intrakutan injizierten Tuberkelbazillen haben eine lokale Eiterung hervorgerufen. Dieser Abszeß liegt etwa in der Mitte der Cutis, ist meist scharf begrenzt und enthält nichts mehr von kollagenen Fasern; ich nehme an, daß sie innerhalb des Abszesses aufgelöst und resorbiert worden sind. Auch außerhalb des Abszesses, besonders in der Nähe der Gefäße, liegen Leukozyten, was wohl so zu deuten ist, daß diese Zellen sich auf dem Wege von den Gefäßen zum Abszeß hin befinden. Außer Leukozyten liegen innerhalb des Eiterherdes Tuberkelbazillen teils einzeln, teils in Schollen und Klumpen. Viele von ihnen nehmen den Farbstoff nur mehr sehr schlecht auf, sind also in der Auflösung schon weit fortgeschritten, was besonders an den in Klumpen liegenden Bazillen auffällt. Daß der eben geschilderte Eiterherd nicht immer so vollkommen abgegrenzt zu sein und nur aus Leukozyten zu bestehen braucht, zeigen die Präparate des Tieres 113; hier sind am 2. Tag die Bindegewebsfasern innerhalb des Abszesses noch nicht restlos verschwunden. Die Leukozyteneinwanderung in den Herd hält noch weiter an. Vier Tage nach der Impfung liegen zahlreiche Eiterzellen auch außerhalb des Abszesses, so daß man von einer diffusen leukozytären Durchsetzung des kutanen Gewebes sprechen kann; viele Zellen zeigen eine ausgesprochene Affinität zum Eosinfarbstoff. Die Blutgefäße sind erweitert und stark gefüllt, stellenweise ist es zu kleinen Blutaustritten ins Gewebe gekommen. Nach dem 4. Tag tritt zu den rein leukozytären Veränderungen etwas Neues hinzu, was die Schnitte des am 6. Tag exzidierten Herdes deutlich erkennen lassen. Jetzt finden sich nämlich in zwei Schichten der Cutis, einerseits unmittelbar unterhalb des Epithels und in der nächsten Umgebung des Abszesses, andererseits über der Hautmuskelschicht, wenn auch in geringer Zahl, neugebildete Bindegewebszellen, in der Hauptsache vom Charakter der Epithelioiden und Fibroblasten, während Lymphozyten sich nur vereinzelt feststellen lassen. Das Epithel in Nachbarschaft der Einstichstelle ist verdickt und sendet dünne neugebildete Stränge den Stichkanal entlang in die Tiefe. Die im Abszeß liegenden Tuberkelbazillen zeigen noch stärkeren Abbau als bisher. Die deutlich beginnende Sequestierung des Abszesses ist am 10. Tage post infektionem vollendet. Der bestehende, fast in eine homogene Masse verwandelte Eiterherd wird von allen Seiten von einer mehrfachen Epithelschicht um-

kleidet und ist schon großenteils nach außen eliminiert. Die Zellneubildung in der ganzen Cutis ist beträchtlich. Neben den Epithelioiden erscheinen die ersten Riesenzellen, auch die Zahl der Eosiphilen hat zugenommen. Noch verhältnismäßig häufig finden sich wohlerhaltene Bazillen, einzeln oder zu mehreren, auch intrazellulär gelagert. Die Zellneubildung schreitet weiter fort, sie ist am 13. Tag deutlicher und ausgeprägter, ja durchsetzt sogar die Muskularis und läßt innerhalb ihres Bereiches von Bindegewebsfasern nichts mehr erkennen. Aber noch etwas Anderes kommt hinzu: Innerhalb des ganzen neugebildeten Granulationsgewebes finden sich Leukozyten, im allgemeinen in sehr geringer Zahl, an einer Stelle aber, und zwar in dem der Oberfläche am nächsten liegenden Teil der Neubildung, derart gehäuft, das man einen Durchbruch nach außen erwarten kann. Das wird durch die Präparate, die von dem 3 Wochen nach der Impfung entnommenen Material stammen, bestätigt. Jetzt ist das Geschwür das Wesentliche im Bilde. Tuberkulöse Neubildung und Eiterung haben weiter an Ausdehnung gewonnen, die Eosinophilen sind sehr zahlreich. Das ganze Gewebe um das Geschwür herum weist Granulationsgewebe und Eiterzellen auf, letztere lagern an den Rändern des Ulkus in solchen Mengen, so daß man ein Fortschreiten des eitrigen Zerfalles der Neubildung mit aller Sicherheit annehmen kann. Die vereinzelt nachweisbaren Bazillen liegen jetzt fast nur intrazellulär.

II. Intrakutane Reinfektion.

Nachdem nun festgestellt worden ist, wie das gesunde Versuchstier auf die intrakutane Einverleibung lebender Tuberkelbazillen reagiert, fragt es sich noch, ob das tuberkulöse, also allergisch gewordene Meerschweinchen sich der Impfung gegenüber anders verhält als das nichttuberkulöse. Auch über diese Frage finden sich in der Literatur eine ganze Reihe Angaben, die sie aber auch teils in positivem, teils in negativem Sinne beantworten.

Während Falk (1883) sogar zu dem Schlusse kommt, daß die Tuberkulose für eine neuerliche Infektion nicht zur Immunität, sondern zu größerer Disposition führt, findet wenig später Charrin bei subkutaner Impfung keinen besonderen Unterschied zwischen der ersten und zweiten Infektion. Obgleich dann 1891 Robert Koch die merk-

würdige und folgenreiche Entdeckung beschreibt, daß es nach der Zweitimpfung zu einer äußerst starken Reaktion mit Nekrosen- und Geschwürsbildung, aber sehr baldiger Heilung kommt — eine Beobachtung, über die auch Kitasato berichtet —, erhalten diese Befunde über die Tuberkulose-Immunität und Überempfindlichkeit zunächst keine Würdigung und Anerkennung. Denn Arloing erwähnt denen Charrins ähnliche Resultate, auch Gramatschikoff, Czatlewski und Roloff, Bail können die Kochschen Ergebnisse nicht bestätigen, nur Straus findet in einzelnen Fällen ein Nichtangehen der zweiten Infektion. Erst nach der ersten Bestätigung der Kochschen Versuche durch Dètre-Deutsch (1904) häufen sich die Angaben etwas über das grundsätzlich andersartige Verhalten eines tuberkulösen Tieres, so von della Cella, Feistmantel, Lewandowsky. Dasselbe konstatiert Kraus mit Groß und Volk bei Affen, obwohl Bärmann und Halberstädter zu entgegengesetztem Resultat kommen. Auch Courmont und Lesier, sowie Leber müssen auf Grund ihrer Versuche eine erhebliche Immunität annehmen; letzterer erwähnt auch unveröffentlichte Experimente Ehrlichs mit demselben Ergebnis. Den Elementarversuch Robert Kochs machen erst Römer und Hamburger mit ihren Mitarbeitern zum Ausgangspunkt systematischer Untersuchungen über die Tuberkulosenimmunität. Nach Helmholz und Toyofuku entsteht nach subkutaner Wiederimpfung ein Infiltrat aus Leukozyten und epithelioiden Zellen, das nach 4 Tagen zu zerfallen beginnt und am 6. Tag richtige Abszedierung zeigt. Auch an anderen Versuchstieren vorgenommene Untersuchungen erbringen den Nachweis, daß tuberkulöse Tiere für eine neuerliche Infektion relative Immunität besitzen (Löwenstein). Nach mehreren vorausgegangenen, kleineren Mitteilungen läßt Lewandowsky 1916 eine klinisch wie histologisch sehr ausführliche Beschreibung der tuberkulösen Reinfektion folgen. 24 Stunden nach der Impfung durch Skarifikation besteht eine intensive Lokalreaktion mit Ödem, Hämorrhagien und Nekrose, nach 4—5 Tagen ist der Prozeß ohne Folgen so gut wie ganz abgelaufen. Dem entspricht das histologische Bild: anfangs alle Zeichen intensivster Entzündung, dann ausgedehnte Nekrosenbildung, mit deren Abstoßung in manchen Fällen die Wirkung der zweiten Impfung vorüber ist. Meist bildet sich jedoch ein geringes tuberkulöses Infiltrat, das in wenigen Wochen vollkommen resorbiert wird. Später konnte Selter

und neuerdings noch Jaffé und Löwenstein die angegebenen Beobachtungen bestätigen: vor allem ergibt sich für den Verlauf der Reaktion ein Unterschied in zeitlicher Hinsicht zwischen Erst- und Reinfektion, d. h. Beeinflussung des Organismus durch die Erstinfektion in dem Sinne, daß er auf die neuerliche Einverleibung tuberkulösen Virus nicht mehr mit einer chronischen, sondern mit einer akuten Entzündung antwortet (Löwenstein).

Eigene Untersuchungen.

Auch hier wird als Impfmethode die intrakutane verwandt. Die Versuchstiere haben alle eine mindestens 4 Wochen alte Tuberkulose mit Geschwüren und Drüsenschwellungen. Protokollierung der Befunde, Exzision der Herde und Behandlung des Materials ist genau dieselbe wie in der vorigen Versuchsreihe. Hier sollen ebenfalls erst die Einzelbefunde folgen, ehe auf das Ergebnis im Zusammenhang eingegangen wird.

Protokolle.

Tier 1/1925.

13. I. 378 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion lebender Tuberkelbazillen (Stamm Lungenbaracke, 8. Gen., 3 Wochen alt); erbsengroße Quaddel (I).

17. II. 425 g. Bohnengroßes Infiltrat mit erbsengroßem Geschwür. R. Leistendrüse bohnengroß.

27. II. 466 g. Gut erbsengroßes, querovales Geschwür, mit leicht abhebbarer Kruste bedeckt, worunter wenig, kaum eitriges Sekret. R. Leistendrüse bohnengroß, die übrigen Drüsen geschwollen.

In den linken Rücken intrakutane Injektion einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (0,2 ccm, Stamm Wien vom 2. 2. 25., 6. Gen.); 2 erbsengroße Quaddeln hintereinander im Abstand von mehreren Zentimetern (II).

28. II. II: An Stichstelle Krüstchen, umgeben von dunkel- bis blau-rotem Hof von 1 cm Durchmesser, um diesen ein 1—2 mm breiter anämischer Ring, außerhalb dessen die blaßrote Umgebung allmählich in normale Hautfarbe übergeht; der ganze Reaktionsherd ist oedematös geschwollen.

1. III. 454 g. I: Unverändert.

II: An den Reinfektionsstellen ein knapp pfennigstückgroßer grauroter Fleck mit erbsengroßem blassem Zentrum, umgeben von einem etwa $^1/_2$—$^3/_4$ cm breitem

gerötetem Hof, der sich allmählich in die normale Haut verliert.

Die r. Leistendrüse ist gut bohnengroß, die übrigen Drüsen sind unverändert.

Exzision der Herde am 2. Tag nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: Infolge eines sehr starken Oedems erweist sich die Cutis erheblich verbreitert. Dieses erstreckt sich aber nicht nur auf die Cutis, sondern auch auf die Muskularis und die Subkutis. Das ganze Bindegewebe ist stark gelockert, zahlreiche Spalten und Lücken haben sich gebildet. Auch die Muskelfasern sind auseinandergedrängt worden, stellenweise hat sich sogar der Zusammenhang zwischen Epithel und Bindegewebe gelockert. An einer ausgedehnten Stelle der Cutis erscheinen die Bindegewebsfasern schlechter gefärbt als gewöhnlich, aber die Zeichnung der einzelnen Fasern ist noch wohlerhalten. Das elastische Fasergeflecht ist auseinandergedrängt, zeigt aber sonst keine Veränderung. Die Blutgefäße sind maximal erweitert und gefüllt. Die ganze Cutis einschließlich Muskularis und Subcutis ist von ziemlich zahlreichen Leukozyten im allgemeinen gleichmäßig durchsetzt. Stellenweise sind die Leukozyten in Zügen angeordnet. Nur in dem ödematösen Gewebe oberhalb der Muskularis findet sich eine ziemlich mächtige Ansammlung von Eiterzellen. In diesen Leukozytenanhäufungen liegen einzelne Klümpchen, die mit Eiterzellen dicht besetzt sind und aus ziemlich weit abgebauten Tuberkelbazillen bestehen. Aber auch sonst habe ich an einigen Stellen wohlerhaltene, extrazellulär gelegene Tuberkelbazillen gefunden.

Tier 109 1924.

18. IX. 434 g. An der rechten Bauchseite subkutane Injektion von 0,5 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen.

23. IX. Stichstelle etwas erhaben.

27. IX. Linsengroßes, subkutanes Infiltrat.

9. X. 383 g. Nach Entfernung einer kleinen Borke auf der geschwollenen Stichstelle sind zwei minimalste Defekte erkennbar.

15. X. 389 g. Erbsengroßes, subkutanes Infiltrat; Stichstelle erhaben und mit Krüstchen versehen.

Leistendrüsen beiderseits geschwollen.

20. X. 370 g. Das Infiltrat ist unverändert. Die Leistendrüsen sind gut linsengroß. Das Tier macht einen schwerkranken Eindruck, es sieht kachektisch und struppig aus.

In den rechten Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Lungenbaracke, 7. Gen., 14 Tage alt); erbsengroße Quaddel.

21. X. An der Stichstelle ein linsengroßes Knötchen, über dem die Haut leicht gerötet ist.

22. X. 351 g. An der Stichstelle ist nichts mehr zu sehen; das Knötchen ist sehr undeutlich zu fühlen.

350 g. Nachmittags Exzitus. Die Sektion ergibt Pseudotuberkulose.

Exzision des intrakutanen Herdes am 2. Tage nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: In der fast vollkommen unveränderten, nur geringfügig ödematösen Cutis liegen ungefähr in der Mitte in dem wenig auseinander gedrängten Bindegewebe, das nicht den Eindruck macht, als seien hier Fasern zugrunde gegangen, einige große, zusammengebackene Schollen der injizierten Tuberkelbazillen und Leukozyten. Auffallend ist, das letztere hauptsächlich um die Schollen herum gelagert sind. Aber auch im Bindegewebe der nächsten Nachbarschaft, sonderlich nach dem Epithel zu, liegen Leukozyten, vielfach in kleineren Gruppen. Bindegewebszellen und Leukozyten sind leicht von einander zu unterscheiden. Einzelne Tuberkelbazillen und hier und da ein Klümpchen von ihnen sind im umgebenden Gewebe zu finden. Die elastischen Fasern weisen keine Veränderung auf, auch sonst ist nichts Abnormes in den Schnitten festzustellen.

Tier 115/1924.

19. IX. 529 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion lebender Tuberkelbazillen (0,2 ccm); erbsengroße Quaddel (I).

23. IX. Exzision des Herdes.

1. X. 571 g. Exzisionswunde in guter Heilung begriffen. Die Leistendrüsen sind fühlbar.

15. X. 630 g. Fast geheilt. Die rechte Leistendrüse ist kleinbohnengroß.

20. X. 654 g. Die Leistendrüsen links deutlich geschwollen, rechts bohnengroß.

Die Narbe ist etwas gerötet und schuppt.

In den linken Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Lungenbaracke, 7. Gen., 14 Tage alt); erbsengroße Quaddel (II).

21. X. II: Um Stichstelle dreieckige, etwa erbsengroße, blaurote Verfärbung, um diese ein etwa 1 cm breiter blasser Ring; die umgebende Haut ist etwas gerötet. Der ganze Herd zeigt deutliche Schwellung, die aber nach dem Rande zu abnimmt.

22. X. 649 g. I: und Drüsen unverändert.

II: Die verfärbte Stelle ist abgeblaßt, der blasse Ring kaum mehr sichtbar, die umgebende Haut stark gerötet.

Der ganze Herd ist gut fünfmarkstückgroß; das kutane Ödem hat an Stärke zugenommen.

23. X. II: Gut erbsengroßer gelber Fleck, anscheinend nekrotisch, darum geröteter, knapp fünfmarkstückgroßer, nach außen an Intensität abnehmender Hof, dem die Schwellung an Umfang ungefähr entspricht.

24. X. 610 g. I: Die Narbe ist etwas gerötet.

II: Der Fleck ist unverändert, Rötung und Schwellung sind nur noch dreimarkstückgroß. Exzision des Herdes am 4. Tage nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: Die ganze Cutis ist infolge des Ödems etwa um ein Drittel verdickt, ihre Gefäße sind erweitert und strotzend gefüllt. Eine umfangreiche Stelle des Cutisgewebes ist schlecht gefärbt, sie unterscheidet sich deutlich von dem gesunden Gewebe der Umgebung. Die einzelnen Fasern des schlecht gefärbten Teiles sind auseinandergedrängt, hier und da erscheinen sie verdickt und geschwollen, das Epithel ist sehr dünn, seine einzelnen Zellen sind schlecht zu erkennen. An manchen Stellen lassen sich die Bindegewebsfasern fast nicht mehr differenzieren. Innerhalb des schlecht gefärbten Gewebes und auch in der normalen Cutis der Umgebung liegen zahlreiche Leukozyten ziemlich gleichmäßig verteilt. Eine sehr massenhafte Leukozytenansammlung besteht aber oberhalb der Muskularis. Diese selbst erscheint gequollen, in den Räumen zwischen den einzelnen Muskelfasern liegen Leukozyten, die stellenweise in dichten Zügen angeordnet sind. Ziemlich starke Leukozytenanhäufungen finden sich an der seitlichen Grenze des schlecht gefärbten Gewebes, namentlich unterhalb des Epithels, und zwar strangförmig in schräger Richtung durch die Cutis verlaufend. Das schlecht gefärbte Gewebe bekommt durch die Leukozytenanhäufung oberhalb der Muskularis und zu beiden Seiten unterhalb des Epithels eine dreieckige, keilförmige Gestalt. In den dichten Leukozytenhaufen sind zahlreiche Eiterzellen in Zerfall begriffen. Manche von ihnen besitzen eosingefärbte Granula. Die elastischen Fasern unter dem Epithel sind in ihrer Färbbarkeit noch unverändert. Die einverleibten Tuberkelbazillen finden sich vorwiegend in der Leukozytenansammlung oberhalb der Muskularis; sie liegen teils in Klümpchen, teils einzeln intra- und extrazellulär.

Tier 118/1924.

19. IX. 454 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion lebender Tuberkelbazillen (0,2 ccm, Stamm Gießen 11 vom 24. 6. 24); erbsengroße Quaddel (I).

21. IX. Erbsengroßes, gerötetes Knötchen.

25. IX. 470 g. Exzision des Herdes am 6. Tag.

30. IX. Naht reizlos. Beiderseits sind die Leistendrüsen zu fühlen.

15. X. 544 g. Schöne Narbe. Die rechte Leistendrüse ist kleinbohnengroß.

20. X. 556 g. Leistendrüsen links geschwollen, rechts bohnengroß.

In den linken Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Lungenbaracke, 7. Gen., 14 Tage alt), erbsengroße Quaddel (II).

21. XQ. I: Unverändert.

II: An Injektionsstelle Krüstchen, rund herum ein pfennig-

stückgroßer, blauroter Fleck; eine flache kutane Schwellung erstreckt sich einige Millimeter über den Fleck hinaus in die gerötete Umgebung; zwischen blaurotem Fleck und Rötung ein stellenweise undeutlicher, blasser Ring von etwa 1 mm Breite.

22. X. 545 g. II: Der zentrale Fleck ist abgeblaßt und geht direkt in die etwa dreimarkstückgroße gerötete Umgebung über; die Schwellung hat etwas zugenommen.

23. X. I und Drüsen unbeeinflußt.
II: Der blaßgelbe, abgeflachte Fleck ist pfennigstückgroß, der gerötete Hof nimmt nach außen an Intensität allmählich ab; der ganze, ödematöse Herd ist gut zweimarkstückgroß. Am Rande einige Bißstellen.

24. X. 533 g. II: Der unveränderte Fleck zeigt 5 Bißstellen, Rötung und Schwellung sind nur noch einmarkstückgroß, Leistendrüsen rechts bohnengroß, links gut linsengroß.

25. X. I: Unverändert.
II: Der zentrale Fleck ist etwas dunkler geworden, die gestern blutigen Bißstellen sind bräunlich gefärbt; die umgebende Rötung ist nur noch wenige Millimeter breit und nach außen abblassend, die Schwellung ist in demselben Grade zurückgegangen.

26. X. II: Der zentrale Fleck ist teils noch gelb, teils graugelb, teils blutig-krustig; geröteter Hof und Schwellung gehen nur noch 1—1,5 mm über den Fleck hinaus.
Exzision des Herdes am 6. Tag nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: Am Rande des klinisch festgestellten verfärbten zentralen Fleckes ist die Cutis ein wenig verdickt und das Epithel etwas höher als gewöhnlich. In gut $1^1/_4$ cm Breite ist das Cutisgewebe in einen ziemlich homogenen Schorf verwandelt, der am Rande nur die oberflächliche Partie betrifft, nach der Mitte zu immer tiefer geht und im Zentrum sogar die oberen Lagen der Hautmuskelschicht einbezieht. Der Schorf läßt die ursprüngliche Struktur fast überall noch erkennen, Kerne und Fasern sind aber schwach gefärbt; letztere gehen stellenweise allmählich, an Färbbarkeit zunehmend, in normales Bindegewebe über. Nur in der Mitte ist der Schorf ganz homogen, hier lassen sich keine Einzelheiten mehr feststellen, auch das Epithel ist von der anderen Masse nicht zu unterscheiden. Allein in den seitlichen Teilen des Schorfes sind schwach gefärbte elastische Fasern sichtbar. Am oberen Rande hat sich das gesunde, aber etwas verdickte Epithel in ganz geringem Maße unter den Schorf geschoben. Dieser durch seine schlechte Färbung sich kenntlich machende Schorf ist nach allen Seiten durch mächtige Leukozytenansammlungen abgegrenzt. Diese Eiterzellen liegen im tiefen Cutisgewebe über und in der Muskelschicht in besonders dichten und ausgedehnten Massen, innerhalb derer von kollagenen Fasern oder deren Resten relativ wenig zu finden ist. Dort, wo der Eiterzellenwall dicht am Schorf liegt, sind die Leukozyten vielfach in Zerfall begriffen. Hier lassen sich auch einige Tuberkelbazillen bezw. ihre Trümmer nachweisen. An manchen Stellen sind eosinophile Zellen zu finden. An der Peripherie des Schorfes, und

zwar dort, wo der Leukozyten-Wall die Oberfläche erreicht, besteht in der Tiefe Gefäßerweiterung und eine geringfügige Vermehrung der Bindegewebszellen. Aber auch Leukozyten sind hier zu finden. Die Leukozytose macht sich auch im submuskulären Gewebe geltend.

Tier 114/1924.

19. IX. 489 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Gießen 11 vom 24. 6. 1924); erbsengroße Quaddel (I).

30. IX. 525 g. Linsengroßes, schuppendes Knötchen mit schwach gerötetem Hof.

9. X. Etwa linsengroßes, von gerötetem Hof umgebenes, mit gelber Borke bedecktes Geschwür.

10. X. 574 g. Exzision des Herdes.

15. X. 589 g. Die Naht ist reizlos. Die Leistendrüsen sind links fühlbar, rechts kleinbohnengroß.

20. X. 574 g. Naht etwas klaffend, aber reizlos. Rechte Achseldrüse erbsengroß; Leistendrüsen links deutlich geschwollen, rechts bohnengroß. In den linken Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Lungenbarake, 7. Gen., 14 Tage alt); erbsengroße Quaddel (II).

21. X. I und Drüsen ohne Veränderung.

II. Um die Injektionsstelle ein knapp pfennigstückgroßer blauroter Fleck, darum gelbweiße anämische Zone von 2 mm Breite, um diese Haut etwas gerötet. Der ganze Krankheitsherd ist bis in die gerötete Umgebung hinein geschwollen.

22. X. 561 g. I: Unverändert.

II: Der gleichgroße Fleck ist grüngelb geworden, darum liegt ein fünfmarkstückgroßer geröteter Hof; die ebensogroße Schwellung hat an Intensität zugenommen.

23. X. II: Rötung und Schwellung gut zweipfennigstückgroß, in deren Mitte knapp pfennigstückgroßer, blaßgelber, flacher Fleck mit zwei borkigen Bißstellen.

24. X. 557 g. I: Dasselbe.

II: Der zentrale Fleck ist durch Bißwunden z. T. blutig geworden; Rötung und Schwellung bestehen in demselben Umfang wie gestern.

25. X. I: Bis auf erbsengroße Stelle reizlos und in guter Heilung begriffen.

II: Der gelbe Fleck ist größtenteils blutigbraunrot geworden, an zwei Stellen finden sich Blutkrusten-Bißeffekte; die umgebende, sehr abgeblaßte, nach außen schnell abnehmende Rötung und Schwellung besitzt die Größe eines Zweipfennigstückes.

26. X. II: An Stelle des zentralen Fleckes harte, rotbraune, krustige Masse; wenig deutlicher, rosa gefärbter Hof, dessen innerste Partie leicht schuppt.

27. X. 543 g. I: Nahezu abgeheilt.

II: Die braunschwarze Kruste hat sich an einer Stelle wahrscheinlich infolge eines Bisses etwas gelöst und gibt hier einen scharf begrenzten, wie ausgestanzt aussehenden Defekt zu erkennen; an dieser Stelle ist die Umgebung minimal gerötet, während sonst keine Rötung mehr nachweisbar ist. Die kutane Schwellung ist geringfügig, aber ziemlich derb.

Rechte Leistendrüse bohnengroß, linke Leisten- und rechte Achseldrüse erbsengroß.

28. X. II: An Stelle der Kruste bohnengroßer, scharf ausgestanzter Defekt, dessen Umgebung in einer Breite von etwa $^1/_2$ mm minimal gerötet ist; darunter Infiltrat.

29. X. II: Die Umgebung des Geschwürs in 1 mm Breite schuppend, das sonst unveränderte Geschwür selbst scheint sich vom Rande her zu verkleinern.

30. X. 562 g. I: Fast geheilt.

II: Das Geschwür ist etwas kleiner geworden. Exzision desselben am 10. Tage nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: Der Schnitt zeigt das Bild eines Geschwürs, das etwa dreimal so breit ist als die Dicke der normalen Cutis der Nachbarschaft beträgt. Letztere ist dort, wo das hier etwas verbreiterte Epithel am Geschwürsrande aufhört, im großen und ganzen unverändert, nur ist ein leichtes Oedem zu erkennen und in der Tiefe über der Muskelschicht findet sich eine geringe Vermehrung der Bindegewebszellen und Kapillaren, die aber nach dem Geschwürsgrund zu schnell und sehr erheblich zunimmt, sodaß die kollagenen Fasern vollständig verschwinden. Am Rande des Defektes wird das zunächst verdickte Epithel bald sehr dünn, während es sich schräg in die Tiefe ein kurzes Stück fortsetzt, und hört dann gänzlich auf. Das Geschwür selbst erstreckt sich sehr weit in die Tiefe, in der Mitte ist sogar ein großes Stück der Muskularis zerstört, und das submuskuläre Gewebe ergriffen worden. Die Oberfläche des Geschwürs ist sehr uneben und unregelmäßig gestaltet und streckenweise mit Resten homogenisierter nekrotischer Massen bedeckt. Um diese Massen herum, bezw. an der übrigen freien Oberfläche des Defektes liegen dichte Anhäufungen von Leukozyten, hier und da von ausgedehnten Blutungen unterbrochen. Unterhalb dieses, das ganze Geschwür bedeckenden Leukozytenstreifens ist das ursprüngliche Gewebe von einem Granulationsgewebe vollkommen verdrängt worden, das zentral, wie erwähnt, auch die Muskulatur zum großen Teil zerstört hat. Dieses Granulationsgewebe besteht aus Zellen, die teilweise wie Epithelioide, teilweise wie Fibroblasten aussehen, und aus zahlreichen neugebildeten Blutgefäßen. Es ist von Leukozyten ziemlich stark durchsetzt, während Riesenzellen in ihm nicht zu finden sind, wohl aber einige zweikernige Epithelioide. Im Bereiche des Defektes sind die subepithelialen und submus-

kulären Elastikafasern restlos verschwunden, während im Granulationsgewebe ganz vereinzelte zu finden sind. Es hat sich nichts nachweisen lassen, was man für einen Tuberkelbazillus hätte halten können.

Tier 48/1925.

31. VII. 365 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen des Stammes Gießen. (I).

5. VIII. 350 g. minimale Schuppung.

12. VIII. 395 g. Erbsengroßes, gerötetes Knötchen. In der rechten Leiste ist eine linsengroße Drüse zu fühlen.

22. VIII. 475 g. Bohnengroßes Infiltrat mit linsengroßem Geschwür. In der rechten Leiste eine über bohnengroße Drüse, in der linken Leiste ein perlschnurartiges Drüsenpaket. Die rechten Achseldrüsen sind eben fühlbar.

22. VIII. 444 g. Pfennigstückgroßes Infiltrat mit linsengroßem Geschwür. Drüsen in der rechten Leiste bohnengroß, alle übrigen deutlich geschwollen.

4. IX. 368 g. Das Geschwür ist verkrustet, sonst keine Veränderung.

In den rechten Rücken vor I intrakutane Injektion lebender Tuberkelbazillen des Stammes Gießen vom 24. 7. 25.; erbsengroße Quaddel (II).

5. IX. 396 g. I: Keine Veränderung erkennbar.

II: Markstückgroße Rötung und flache Schwellung mit zentralem, gut bohnengroßem, teils hellem, teils livide verfärbten Fleck. Bißverletzungen.

6. IX. Bei I und II gegen gestern keine Veränderung wahrzunehmen.

7. IX. 397 g. I: Bohnengroßes Infiltrat mit linsengroßem, ziemlich tiefem Geschwür.

II: Runder, etwa 1 cm großer, graugelber, in der Mitte dunkler gefärbter, harter, wenig prominenter Fleck in 3—4 mm breitem gerötetem Hof.

8. IX. II: Der rote Hof ist blasser und schmaler, im übrigen dasselbe Bild wie gestern.

9. IX. 433 g. I: Bohnengroßes, gerötetes Infiltrat mit knapp erbsengroßer Kruste.

II: Gut erbsengroßer, gelbbrauner, etwas erhabener Fleck, dessen Rand 2—3 mm weit gerötet und geschwollen ist.

10. IX. II: Die Rötung hat abgenommen, ist jedoch noch als schmaler Saum vorhanden, sonst nichts Neues.

11. IX. Bei I und II keine Veränderung.

12. IX. 421 g. I: Bohnengroßes Infiltrat mit kleinerbsengroßem Geschwür.

II: Rundes, bohnengroßes, wenig gerötetes Infiltrat mit erbsengroßem, scharf begrenztem Defekt.

16. IX. 448 g. I: Bohnengroßes, gerötetes Infiltrat mit erbsengroßer, ovaler Borke.

II: gerötetes, haarloses Infiltrat von etwa Bohnengröße mit kreisrunder, erbsengroßer Borke.

Die Schwellungen der Drüsen haben insofern zugenommen, als sie in der rechten Achsel kleinerbsengroß sind.

19. IX. 428 g. I: Unverändert.

II: Anstatt der Borke ein scharf begrenztes Geschwür, sonst nichts Neues. Der ganze Herd ist verschieblich. Exzision des Herdes am 15. Tag nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: In einer Weite von mehreren Millimeter ist das Bindegewebe der Cutis bis fast auf die Muskulatur restlos verschwunden; für Epithel und elastisches Gewebe gilt selbstverständlich dasselbe. Der Geschwürsgrund besteht im wesentlichen aus Granulationsgewebe, in dem aber auch namentlich nach oben hin zahlreiche Leukozyten auffallen. Dieses Granulationsgewebe zeichnet sich einmal dadurch aus, daß es von der Muskelschicht nur Reste hat stehen lassen; außerdem weist es zahlreiche, sowohl größere wie kleinere, junge Gefäße auf, die dicht mit Erytrozyten angefüllt sind. Auf dem Geschwürsgrund liegen an einigen Stellen noch in Abstoßung begriffene nekrotische Massen. Nach beiden Seiten erstreckt sich die Neubildung noch ein Stück weiter als oben der Defekt reicht. Beiderseits am oberen Rand hat sich das etwas verdickte, fast glatte und an Haarfollikeln arme Epithel etwas in die Tiefe gesenkt. Unterhalb dieses Epithelrandes ist der Blutgefäßreichtum so stark und die Epithelstruktur ist so undeutlich, daß es wahrscheinlich ist, daß das Epithel den Defekt allmählich bedecken will. Auch im seitlichen Bindegewebe liegen zahlreiche Zellen, die natürlich nach dem Geschwür zu rasch und erheblich zunehmen und ins Granulationsgewebe übergehen. Dieses besteht aus Epithelioiden, Riesenzellen, Fibroblasten und Lymphozyten und ist mit Leukozyten durchsetzt. Die übrige Haut ist normal, es herrscht nur ein sehr geringes Ödem und eine maximale Füllung der größeren Gefäße. Tuberkelbazillen habe ich in den vorliegenden Präparaten nicht gefunden.

Tier 47/1925.

30. VII. 355 g. In den linken Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen des Stammes Gießen (I).

12. VIII. 370 g. Erbsengroße Rötung. In der linken Leiste eine linsengroße Drüse.

22. VIII. 440 g. Bohnengroßes Infiltrat mit linsengroßem Geschwür. In der linken Leiste eine bohnen- und eine erbsengroße Drüse, in der rechten Leiste ein perlschnurartiges Drüsenpaket.

28. VIII. 425 g. Bohnengroßes Infiltrat mit linsengroßem länglichem Geschwür.

1. IX. 397 g. Das bohnengroße Infiltrat mit linsengroßem Krüstchen hat die Behaarung verloren. Die Achseldrüsen sind auch vergrößert.

In den linken Rücken vor I. intrakutane Injektion einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (0,2 ccm) des Stammes Bonn vom 8. 8. 28; erbsengroße Quaddel (II).

5. IX. 379 g. I: Keine Veränderung.

II: Etwa markstückgroße Rötung und flache Schwellung mit zentraler, bohnengroßer, blauroter Verfärbung; frische Bißverletzungen.

6. IX. Gegen gestern nichts Neues.

7. IX. 365 g. I: Kleinbohnengroßes Infiltrat mit erbsengroßer Kruste.

II: Bohnengroßer, etwas erhabener, harter, teils graugelb, teils schwarzbraun gefärbter Fleck mit einem roten Hof von $^1/_2$ cm Breite.

8. IX. II: Der rote Hof ist blasser und schmäler wie gestern.

9. IX. 401 g. I: Wie bisher.

II: Bohnengroßer, braun bis schwarz gefärbter, ziemlich erhabener Schorf, dessen Umgebung in 1—2 mm Breite gerötet und geschwollen ist.

10. IX. II: Die Rötung ist fast ganz verschwunden.

11. IX. II: Der Schorf hat sich abgestoßen; es besteht ein knapp bohnengroßer, scharf begrenzter Defekt, dessen nächste Umgebung etwas gerötet und geschwollen ist und in dessen Bereich die Haut sich nicht auf ihrer Unterlage verschieben läßt.

12. IX. 391 g. II: Bohnengroßes Infiltrat mit etwas kleinerem Geschwür.

16. IX. 471 g. I: Kleinbohnengroßes Infiltrat mit erbsengroßer Kruste.

II: Gut bohnengroßes, leicht gerötetes, haarloses Infiltrat mit erbsengroßem, ovalem, scharf begrenztem, wie ausgestanzt aussehendem Geschwür. Die Drüsenschwellungen haben zugenommen.

19. IX. 383 g. I und II zeigen keine wesentlichen Veränderungen.

23. IX. 393 g. I: Knapp pfennigstückgroßes Infiltrat mit erbsengroßer Kruste, deren nächste Umgebung gerötet ist.

II: Gut bohnengroßes, längliches, haarloses, rosarot gefärbtes, ziemlich erhabenes Infiltrat mit erbsengroßer, länglicher Kruste in der Mitte.

27. IX. 406 g. II: Die Haare wachsen nach, das Geschwür hat sich verkleinert.

29. IX. I und II ohne besondere Veränderung.

Exzision des Herdes am 25. Tag nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: Die Präparate zeigen das Bild eines etwa 1 cm großen Geschwüres, dessen Grund durch spezifisches Granulationsgewebe gebildet wird, welches im Bereich des Defektes und noch darüber hinaus auch die Hautmuskelschicht vollkommen zerstört hat. In der Mitte besitzt die Neubildung nur sehr wenig Leuko-

zyten, hier sind aber hauptsächlich in den oberflächlichsten Partien die Kapillaren kolossal vermehrt und maximal gefüllt; bemerkenswerterweise liegen hier der Neubildung einige Lagen jungen Epithels auf. Aber zu beiden Seiten dieser Partie besteht noch starke Eiterung mit Nekrose des eiterig durchsetzten Granulationsgewebes. Die Eiterung erstreckt sich noch ziemlich weit seitlich bis dorthin, wo das oberste Cutisgewebe schon wieder normal ist. Am Geschwürsrand ist das Epithel verdickt und besitzt keine Haarfollikel; es steigt sogar immer dünner werdend zum Geschwürsgrund hinab. Auch in den Cutisteilen des Geschwürsrandes finden sich zahlreiche Zellen spezifischen Charakters. Das Granulationsgewebe setzt sich vorwiegend aus Epithelioiden und Riesenzellen zusammen, welche an einzelnen Stellen im Zerfall begriffen sind. Besonders am Rand des Granulationsgewebes ist das spezifische Gewebe durch Bindegewebsfasern in viele kleinere Haufen getrennt, die nun den Eindruck richtiger tuberkulöser Struktur machen, sonderlich dann, wenn Riesenzellen im Zentrum liegen. Diese Bindegewebsfasern sind zum Teil alte, zwischen die sich das Granulationsgewebe nur hineingeschoben hat, zum Teil aber auch junge neugebildete Fasern. Die Blutgefäße weisen überall starke Erweiterung und Füllung auf. Von elastischen Fasern ist im Bereiche des Defektes nichts mehr zu finden. Es ist mir nicht möglich gewesen, in den Präparaten Tuberkelbazillen aufzufinden.

Tier 116/1924.

19. IX. 297 g. In den rechten Rücken intrakutane Injektion von etwa 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Gießen, 11, vom 24. VI. 1924); schöne erbsengroße Quaddel (I).
20. IX. Deutliches, wenig gerötetes Knötchen.
30. IX. Linsengroßes, haarloses Knötchen. Leistendrüsen fühlbar.
3. X. 368 g. Exzision des Herdes am 14. Tage.
9. X. Fäden gezogen. Die rechte Leistendrüse ist deutlich geschwollen.
15. X. 409 g. In guter Heilung begriffen. Rechte Leistendrüse bohnengroß.
20. X. 373 g. Die Narbe schuppt noch etwas. Die Leistendrüse ist links geschwollen, rechts bohnengroß.
In den linken Rücken intrakutane Injektion von 0,2 ccm einer Aufschwemmung lebender Tuberkelbazillen (Stamm Lungenbaracke, 7. Gen., 14 Tage alt); erbsengroße Quaddel (II) in mäßig pigmentierter Haut.
21. X. I: Keine Veränderung.
II: Um die Injektionsstelle kleiner, gut erbsengroßer, blaurot gefärbter Fleck und flache kutane Schwellung von etwa einem Zentimeter Durchmesser, über der die Haut gerötet ist.
22. X. 382 g. II: die zentrale Verfärbung ist blasser, die Grenze der geröteten Umgebung nicht sicher zu erkennen; die Schwellung hat zugenommen und ist gut markstückgroß.

23. X. I: Unbeeinflußt.
II: In der Mitte erbsengroßer gelber Fleck, darum nach außen abnehmender, geröteter Hof von der Größe eines Zehnpfennigstückes; die Schwellung hat dieselbe Größe.

24. X. 370 g. II: Geröteter Hof und Schwellung sind kaum mehr pfennigstückgroß, sonst keine Veränderung.

25. X. I: Etwas borkig und schuppend.
II: Der gelbliche zentrale Fleck ist kleiner, z. T. haarlos und scheint etwas eingesunken, an einer Stelle kleines braunes Krüstchen infolge eines Bisses; die umgebende, nach außen abnehmende Rötung und Schwellung hat einen Durchmesser von etwa einem Zentimeter.

26. X. II: Der zentrale Fleck ist teils gelb, teils braun gefärbt; eine Rötung läßt sich nicht mehr erkennen, wohl aber ist eine leichte Schuppung am Rande wahrzunehmen.

27. X. 357 g. I: Reaktionslos.
II: An Stelle des Fleckes brauner, eingedellter, glatter Schorf, an dessen hinterer Seite geringe Schuppung; die flache Schwellung geht kaum über den Schorf hinaus. Von einer Rötung ist nichts Sicheres mehr zu sehen.

29. X. II: Die Schuppung am Rande des Schorfes ist etwas breiter, sonst keine Veränderung.

30. X. 363 g. II: Der Schorf hat sich an einer Seite gelöst, dicht daneben liegt eine frische Bißstelle; rund um den Schorf sind in 1 mm Breite die Haare ausgefallen, während die Schuppung nachgelassen hat. Das Infiltrat ist auf die Cutis unterhalb des Schorfes beschränkt.

31. X. Die Drüsenschwellungen haben zugenommen.
II: Die haarlose Umgebung des 2—3 mm breiten graubraunen Schorfes schuppt stellenweise; das Infiltrat ist knapp erbsengroß.

5. XI. 367 g. I: Zwei stecknadelkopfgroße Krüstchen, sonst nichts.
II: Inmitten einer knapp pfennigstückgroßen haarlosen Stelle liegt ein scharf umgrenzter Defekt von etwa 1,5 bis 2 mm Durchmesser. Das Infiltrat ist sehr gering.

10. XI. 331 g. I: Schuppung.
II: Gut erbsengroße haarlose Stelle, in deren Mitte hirsekorngroße, dicke Kruste, von kleinen Schüppchen umgeben; geringes Infiltrat.

18. XI. 337 g. I: In der alten Narbe ein gut erbsengroßes Geschwür.
II: Fühlbares Infiltrat mit hirsekorngroßen Krüstchen.

21. XI. 352 g. I und II: ohne Veränderung. Die Drüsenschwellungen nehmen weiter zu.

26. XI. 370 g. II: In erbsengroßer haarloser Stelle sitzt ein Krüstchen, etwa 2 mm lang und 1 mm breit, auf deutlich fühlbarem Infiltrat.
Exzision des Herdes am 37. Tag nach der Reinfektion.

Histol. Bef.: Die Cutis ist an der Stelle des schon klinisch festgestellten Infiltrates im Schnitt etwas verschmälert und zwar so, daß das die normale Haut bedeckende Epithel an beiden Seiten etwas an Stärke zunimmt, ganz glatt wird und cutiswärts einsinkt, um in der Mitte, wo das Krüstchen aufliegt, ganz dünn zu werden und sich über das Niveau der nächsten Umgebung wieder zu erheben. An dieser höchsten Stelle besteht es nur aus ganz wenigen Zellreihen, die von außerordentlich zahlreichen roten Blutkörperchen durchsetzt sind, welch letztere hier und da sogar die Oberfläche erreichen, so daß eine Epithelstruktur stellenweise gar nicht besteht; auch unterhalb dieses jungen, neugebildeten Epithels liegen Erythrozyten in dichten Haufen. Das aufgelagerte dünne Krüstchen besteht aus Bindegewebsfasern, schlechtgefärbten Leukozytenkernen, deren Trümmern und roten Blutkörperchen. Die ganze Cutis wird von einem ungemein zellreichen Gewebe eingenommen, in dem von den alten kollagenen Fasern nichts mehr existiert und das auch die Hautmuskelschicht in ihrer ganzen Dicke fast restlos zerstört hat. Ganz vereinzelt sind elastische Fasern vorhanden, aber das Geflecht unterhalb des Epithels fehlt, während dasselbe unter der Muskelschicht unversehrt ist. Die Gefäße sind stark vermehrt, sehr erweitert und strotzend gefüllt, nicht nur die größeren, sondern auch die kleineren und kleinsten Kapillaren. Das zellreiche Gewebe besteht hauptsächlich aus epithelioiden Zellen, aber auch sehr zahlreiche Riesenzellen größeren und kleineren Umfangs sind vorhanden. Eine große Zahl junger Bindegewebsfasern ist zu sehen, deren Züge so angeordnet sind, daß das Granulationsgewebe in einzelne Haufen abgeteilt wird. Diese abgetrennten Zellhaufen finden sich aber auch in den seitlichen Partien, wo sie den Eindruck erwecken, als hätten sie sich zwischen das alte Bindegewebe geschoben. Dadurch entsteht das Bild tuberkelartiger Strukturen mit umfangreichen Riesenzellen im Zentrum. Jedoch kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Entstehung von Narbengewebe schon weite Fortschritte gemacht hat. Der Umfang des ganzen Krankheitsherdes ist wesentlich kleiner als in den früheren Präparaten. Tuberkelbazillen sind nirgendwo aufzufinden gewesen.

Ergebnis.

Im Gegensatz zum Reaktionsbild der intrakutanen Erstinfektion mit lebenden Tuberkelbazillen ergibt die intrakutane Reinfektion ein klinisch und histologisch grundsätzlich anderes Verhalten der Versuchstiere.

Jedes Meerschweinchen antwortet auf die Einverleibung mit einer ganz akuten Entzündung; nur ein einziges Tier, das am Tage der Reinfektion schwer krank ist und zwei Tage später an Pseudotuberkulose eingeht, bildet eine Ausnahme: bei ihm verläuft die Reaktion ungefähr so wie beim nichttuberkulösen Tier, jedenfalls läßt nichts auf einen allergischen Zustand schließen (Kachexiereaktion). Wenn

auch das klinische Bild nach der Zweitinfektion, besonders was den Umfang des Herdes angeht, nicht bei allen Tieren das gleiche ist, so verläuft die Reaktion doch immer in gleichem Sinne.

In der Regel kommt es im Laufe der ersten 24 Stunden zu einer mächtigen, akut entzündlichen, ödematösen Schwellung, deren Mitte von einem den Umfang eines Einpfennigstückes erreichenden Schorf eingenommen wird. Um diesen Schorf herum findet sich am ersten, manchmal auch erst am zweiten Tag ein schmaler anämischer Ring, der wiederum von einem breiten roten Hof umgeben wird. Der umfangreiche, lebhafte Entzündungserscheinungen aufweisende Impfeffekt ist also in der ersten Zeit seines Bestehens von kokardenförmigem Aussehen. Die anämische Zone verschwindet aber innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Injektion, auch die ödematische Schwellung und entzündliche Rötung nimmt in ihrer Intensität bald ab. Bei einigen Tieren kommt es nicht zur Ausbildung der typischen Kokarde, jedoch auch sie weisen alle Zeichen der ausgedehnten akuten Reaktion auf.

Bei einem Tier, bei dem die Reinfektion in braunpigmentierter Haut vorgenommen wird, entsteht ein wesentlich abgeschwächtes Reaktionsbild, obwohl der spätere Verlauf sich in nichts von dem üblichen unterscheidet; pigmentarme und pigmentlose Tiere besitzen also einen höheren Grad der Allergie als pigmentierte (siehe auch Klopstock). Die Schwankungen in der Intensität der Reaktion hat ihre Ursache in den verschiedensten Faktoren; Alter der Tuberkulose und Immunitätszustand beim Tier, Alter und Virulenz des verwandten Stammes, endlich die Größe der injizierten Dosis mögen hier eine Rolle spielen.

Wie schon erwähnt, nimmt die Reaktion vom 2. Tage an ab, Rötung und Schwellung werden geringer. Der zentrale Fleck behält aber seine Größe, er wird zunächst heller, um dann vom 5. Tage an dunkler und bald braun bis schwarz zu werden; gleichzeitig sinkt er in der Mitte etwas ein, während sein Rand erhaben wird. Dieser sich hart anfühlende Schorf wird gewöhnlich am 7. oder 8. Tage abgestoßen. An seine Stelle tritt ein Geschwür, dessen Grund aus Eiter und sich abstoßenden nekrotischen Massen besteht. Es unterscheidet sich fast gar nicht von dem nach der Erstinfektion auftretenden Geschwür, nur daß es im Anschluß an die Reinfektion größer zu sein und keine oder so gut wie keine entzündliche Rötung aufzuweisen pflegt. Aber es besitzt in ausgesprochenem Maße die Tendenz zu

Verkleinerung und Ausheilung, wenngleich diese Tatsache sich nur ganz allmählich bemerkbar macht. Am 37. Tag ist die Epidermisierung jedoch nahezu vollkommen. Auf den durch die Erstinfektion gesetzten Krankheitsherd und auf die Drüsenschwellungen hat die Reinfektion keinerlei Einfluß, besonders nicht im Sinne einer erkennbaren Rückbildung. Das Bestehenbleiben des primären Herdes ist zum Zustandekommen der allergischen Reaktion nicht erforderlich, denn die typische Reaktion kommt auch zustande, wenn der erste Herd schon 2 Tage nach der Infektion exzidiert wird.

Zur histologischen Untersuchung werden die Reinfektionsherde am 2., 4., 6., 10., 15., 25. und 37. Tage exzidiert. Daß gerade der 37. Tag gewählt wird, geschieht aus rein äußeren und mehr zufälligen Momenten, das anatomische Bild wird bei der langen Dauer des Reaktionsablaufes kaum von diesem Termin beeinflußt sein.

Zwei Tage nach der Reinfektion erscheint das Bindegewebe der Haut an umfangreicher Stelle schlechter gefärbt als an der Peripherie, trotzdem die Zeichnung noch ziemlich gut zu erkennen ist. Dieses Gewebe wird von ziemlich zahlreichen Leukozyten und Leukozytenzügen durchsetzt, eine ziemlich mächtige Ansammlung dieser Zellen findet sich in dem ödematösen Gewebe oberhalb der Muskularis, und auch letztere selbst birgt massenhaft Leukozyten. An den seitlichen Partien des schlechter gefärbten Gewebes ist keine Abgrenzung durch Leukozyten vorhanden. Die einverleibten Tuberkelbazillen finden sich hauptsächlich zwischen den Eiterzellen oberhalb der Muskularis. Überall sind die Blutgefäße stark erweitert und mit Blutkörperchen erfüllt. Alle diese Erscheinungen sind am 4. Tage noch mehr ausgeprägt. Eine umfangreiche Stelle des Gewebes ist schlecht gefärbt, wodurch sie sich von der gesunden Umgebung sehr deutlich abhebt. In ihr fallen da und dort Stellen auf, in welchen die kollagenen Fasern verdickt und geschwollen erscheinen, im einzeln sind sie stark auseinandergedrängt. An anderen Stellen aber kann man die Fasern kaum mehr differenzieren. Innerhalb dieser schlecht gefärbten Region finden sich zahlreiche Leukozyten, in der Hauptsache aber besteht eine massenhafte Ansammlung von ihnen oberhalb der Muskularis. Diese selbst ist gequollen, zwischen den einzelnen Muskelfasern liegen breite Räume, die von Leukozyten angefüllt sind. Eine strangförmig angeordnete Leukozytenanhäufung findet sich jederseits an der seitlichen Peripherie des schlecht gefärbten Gewebes, namentlich unterhalb des Epithels. Durch diese

seitliche und die untere Leukozytenanhäufung erscheint es in keilförmiger Gestalt von der gesunden Umgebung abgegrenzt. Die Gefäße sind stark erweitert und gefüllt; Bazillenhaufen sind hauptsächlich inmitten der Leukozytenansammlung im Bereich der Muskularis nachzuweisen. Die Eiterung nimmt jedoch ihren Fortgang. Am 6. Tage läßt sich deutlich erkennen, daß eine sehr schwach gefärbte, vielfach homogenisierte zentrale Masse durch einen mächtigen Leukozytenwall nach allen Seiten hin gegen das gesunde Gewebe abgegrenzt wird. An der Peripherie des Schorfes sind die ihm zunächst gelegenen Eiterzellen vielfach in Zerfall begriffen. Hier findet man auch einzelne Tuberkelbazillen. Außerhalb des Schorfes und der Leukozytengrenze ist in der Umgebung von Blutgefäßen eine geringfügige Vermehrung der Bindegewebszellen zu erkennen. Am 10. Tage nach der Reinfektion ist der Schorf in der Hauptsache abgestoßen, nur da und dort liegen noch homogenisierte nekrotische Massen, die stellenweise von ausgesprochenen Leukozytenwällen umgeben werden. Unterhalb des Ulkus besteht ein ausgedehntes, von Eiterzellen stark durchsetztes Granulationsgewebe. Die neugebildeten Bindegewebszellen besitzen z. T. das Aussehen der Epithelioiden, z. T. das der Fibroblasten. Typische Riesenzellen sind nicht zu finden, wohl ein paar zweikernige epithelioide Zellen; zahlreiche junge Blutgefäße lassen sich feststellen. In den Präparaten des 10. und aller späteren Tage können keine Tuberkelbazillen mehr aufgefunden werden. Vorläufig weist nun das histologische Bild keine Besonderheiten auf. 15 Tage nach der Wiederimpfung findet man am Boden des Geschwürs immer noch in Abstoßung begriffene nekrotische Massen; im übrigen besteht der Geschwürsgrund aus einem eiterig durchsetzten Granulationsgewebe, das sich nach beiden Seiten weithin in die Umgebung erstreckt, so daß die Neubildung selbst hier wesentlich umfangreicher ist als das Geschwür. Auch die Präparate des am 25. Tage exzidierten Herdes weisen nichts wesentlich Neues auf. Sie zeigen ein Geschwür, unterhalb dessen sich ein mächtiges Granulationsgewebe findet, das aus Epithelioiden, ziemlich zahlreichen Riesenzellen und vielen Leukozyten besteht. An einzelnen umschriebenen Stellen sind Riesenzellen und Epithelioide in Zerfall begriffen, hier ist dann die Ansammlung von Eiterzellen ganz besonders stark. An der Peripherie des Ulkus fallen ganze Nester von Granulationsgewebe auf, die von Bindegewebfasern vollkommen eingeschlossen werden. Stellenweise hat man den Eindruck,

als schiebe sich das junge Gewebe zwischen die alten Fasern hinein, manchmal aber wieder scheint es sich um neugebildete Fasern zu handeln. Weiterhin wird aber nun die Heilungstendenz ganz unverkennbar, was die Schnitte durch den Herd des 37. Tages — eines ganz zufälligen Termines — schön erkennen lassen. Jetzt ist eine glatte Epidermisdecke ohne drüsige Einstülpungen vorhanden. Unterhalb dieser dünnen Epithelschicht liegt das Granulationsgewebe mit sehr zahlreichen Riesenzellen größeren und kleineren Umfangs, in der Hauptsache besteht es aber aus epithelioiden Zellen. Dieses Gewebe erhält nun durch Neubildung zahlreicher Bindegewebsfasern eine septierte Beschaffenheit, während es in den seitlichen Partien eher so aussieht, als dränge sich haufenförmig angeordnetes Granulationsgewebe zwischen die alten Bindegewebsfasern hinein. Dabei finden sich tuberkelartige Strukturen mit umfangreichen zentral gelegenen Riesenzellen. Gleichwohl überwiegt hier der Eindruck, daß die Entstehung von Narbengewebe schon weit vorgeschritten sei. Auch ist der Umfang des Herdes wesentlich geringer als in den bisher besprochenen Präparaten.

Zusammenfassung.

Die eingangs gestellte Frage, wie das gesunde und das tuberkulöse Meerschweinchen auf die intrakutane Einverleibung lebender Tuberkelbazillen reagieren wird, läßt sich nunmehr kurz und zusammenfassend folgendermaßen beantworten.

Die Erstinfektion hat die Bildung eines kleinen Knötchens im Gefolge, das sich allmählich in ein nicht mehr heilendes Geschwür umwandelt. Pathologisch-anatomisch sind es zwei Prozesse, die neben- und nacheinander zum Ablauf kommen. In unmittelbarem Anschluß an die Impfung tritt ein eitriger Primäraffekt auf, der im Laufe ungefähr einer Woche nach außen abgestoßen wird. Der zweite Prozeß, die Zellneubildung, setzt zwischen dem 6. und 10. Tage ein. Sie führt zur Entstehung eines tuberkulösen Granulationsgewebes, das sowohl dauernd an Umfang zunimmt als auch durch nekrotische Vorgänge und Eiterung immer wieder teilweise der Zerstörung anheimfällt.

Bei der Reinfektion kommt es zunächst an umfangreicher Stelle zur Verschorfung des Gewebes; dabei wird dieses Absterben von lebhafter reaktiver Hyperämie und mächtiger

Leukozytose begleitet. Während der Schorf abgestoßen wird — was etwa am 10. Tage geschieht —, tritt in seinem Umkreis entzündliches Granulationsgewebe auf, in dem es aber dann auch wieder zu Eiterzellenansammlung und Zerfall umschriebener Teile kommt. Verhältnismäßig rasch jedoch setzt Narbenbildung ein, die zu einer Septierung des jungen Granulationsgewebes Veranlassung gibt. Gut einen Monat nach der Wiederimpfung ist das Ulkus epidermisiert, während der Prozeß in der Tiefe nach der Peripherie hin noch nicht zum Stillstand gekommen zu sein scheint. Gruppen und Nester tuberkelartiger Struktur und Zellzusammensetzung liegen zwischen Septen und Strängen alter bindegewebiger Fasern. Trotzdem ist nicht zu verkennen, daß die Tendenz zu Stillstand und Heilung des Prozesses entschieden größer ist als die zu weiterer Ausbreitung.

Literatur.

Arloing, Lec. sur la tuberculose. 1892. 236.
Baermann und Halberstaedter, Berl. Kl. W. 1906. 199. Arb. Kais. Ges.-Amt 1911. 612.
Bail, Wiener Kl. W. 1904. 864.
della Cella, Centralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 36. 12.
Charrin, Revue de Med. 1885. 463.
Cornet, Die Tuberkulose. Wien 1899.
Courment et André, Soc. de biol. 1907. 63. 16.
Courment et Lesieur, Soc. de biol. 1907. 62. 1143. 1908. 64.
Czaplewski und Roloff, Baumgartens Ber. Bd. II.
Dètre-Deutsch, Wiener Kl. W. 1904. 764.
Falk, Berliner Kl. W. 1883. 772.
Feistmantel, Centralbl. f. Bakt. 1904. Bd. 36. 282.
Fritsche, Arb. Kais. Ges.-Amt 1902. Bd. XVIII. 453.
Gougerot et Laroche, Soc. de biol. 1907. Bd. 63. 637. Arch. de Méd. 1908. Bd. 20. 581.
Gramatschikoff, Baumgartens Ber. Bd. I. 345.
von Grundherr, Dissertation Gießen 1925.
Grüner und Hamburger, Brauers Beitr. 1910. 17. 1.
Hamburger, Wiener Kl. W. 1908. 29. 1043. Brauers Beitr. 1909. 12. 259. Med. Kl. 1915. 2. 34.
Helmholz und Toyofuku, Brauers Beitr. 1910. Bd. 17. 39.
Jaffé und Löwenstein, Brauers Beitr. 1922. Bd. 50. 129.
Jesionek, Zeitschr. f. Tub. Bd. 40. H. 1. Bd. 41. H. 4. Bd. 43. H. 4.
Kitasato, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Kr. 1892. 321.
Klingmüller und Halberstädter, D. Med. W. 1905. 539.
Klopstock, D. Med. W. 1923. H. 50.
Koch, D. Med. W. 1891. 101.
Kraus, Wiener Kl. W. 1905. 1131 u. 1366. 1907. 89.
Kraus und Gross, Wiener Kl. W. 1907. 795. Centralbl. f. Bakt. 1908. Bd. 47. 298.
Kraus und Kren, Sitzungsber. d. K. K. Ak. der Wiss. Wien 1905.
Kraus und Volk, Wiener Kl. W. 1910. 699.
Leber, Zeitschr. f. Hyg. 1908. Bd. 61. 465.
Lewandowsky, 9. D. Derm. Congr. Bern 1906.
— Arch. f. Derm. u. Syph. 1909. 335.
— Die Tuberkulose der Haut. Berlin 1916. 43.
Löwenstein, Kolle-Wassermann, 2. Aufl. 1913. Bd. V. 660.
Manfredi, Ref.: Arch. f. Derm. u. Syph. 1903. Bd. 65. 432.
Meyer, Berliner Kl. W. 1903. 1038.
Nagelschmidt, Arch. f. Derm. u. Syph. 1902. Bd. 63. 335.
Neufeld, Zeitschr. f. Tub. 1921, Bd. 34. 312.
Römer, Ärztl. Ver. Marbg. 22. 7. 1908. Münch. Med. W. 1908. 35. Brauers Beitr. 1908. Bd. 11. 79. 1909. Bd. 13. 1. Kraus und Levaditi, Kap. Tuberkulosevaccin 1911. Brauers Beitr. 1912. Bd. 22. 265.
Römer und Joseph, Brauers Beitr. 1910. Bd. 17. 287.
Selter, D. Med. W. 1916. No. 10. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Kr. 1922. Bd. 65. 159. Brauers Beitr. 1923. Bd. 55. 318.
Straus, La tuberculose et son bacille. Paris. 1895.

Lebenslauf.

Ich, Carl Ernst Krah, bin am 19. März 1900 in Barmen geboren. Von 1906 bis 1909 besuchte ich die Volksschule in Hachenburg (Westerwald), von 1909 bis 1914 die Realschule ebendort. Nach einjährigem Besuch der Mittelschule in Herborn (Dillkreis) trat ich Ostern 1915 in die Obertertia des humanistischen Gymnasiums in Dillenburg ein, wo ich im Frühjahr 1920 die Reifeprüfung bestand. An der Universität Gießen studierte ich Medizin (1920 bis 1925), bestand im Juli 1922 die ärztliche Vorprüfung und am 25. Juni 1925 das ärztliche Staatsexamen. Nach Absolvierung des praktischen Jahres (1. Juli 1925 bis 1. Juli 1926), von dem ich 8 Monate an der Univ.-Hautklinik in Gießen (Dir.: Prof. Dr. Jesionek) und 4 Monate an der Medizinischen Univ.-Klinik in Halle (Dir.: Prof. Dr. Volhard) verbrachte, verblieb ich noch 2 Monate an letzterer Klinik als Volontärassistent, um am 1. September 1926 wieder in die Univ.-Hautklinik in Gießen als Assistent einzutreten. Am 15. November 1926 übernahm ich eine Assistentenstelle an dem dem Hygienischen Univ.-Institut angeschlossenen Untersuchungsamt für ansteckende Krankheiten in Heidelberg (Dir.: Prof. Dr. Gotschlich). Seit 1. April 1928 bin ich als Assistent an der wissenschaftlichen Abteilung des Instituts für experimentelle Krebsforschung in Heidelberg (Dir.: Prof. Dr. Sachs) tätig.